



台中慈濟藥訊

Taichung Tzuchi Hospital
Drug Bulletin

Vol. 12, No. 05

發行人：簡守信 總編輯：陳綺華 執行編輯：藥學部臨床藥學科
電話：(04) 36060666-4029 傳真：(04) 25362258
◆ 2021 年 10月號 【雙月刊】 ◆

目 錄

醫藥專欄：探討 NSAIDs 對於慢性腎衰竭患者的安全性.....	p.02
醫藥專欄：含釷（gadolinium）類顯影劑在 CKD 病患的使用評估.....	p.09

家庭藥師
Family Pharmacist



探討 NSAIDs 對於慢性腎衰竭患者的安全性

王上瑋 藥師 撰稿

前言

慢性疼痛是許多人甚至是慢性腎衰竭患者常見的困擾，但慢性腎衰竭患者因其腎功能下降，使得許多藥物的排除能力下降，導致藥物在體內累積，因此，慢性腎衰竭患者在藥物的選擇上限制也較多；在眾多可能造成腎功能損傷的藥物中，nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) 屬於大家耳熟能詳的一種^{[2][3]}，原因除了抑制 prostaglandins 外，也有因藥物和疾病之間引起的交互作用可能導致腎功能惡化；本文將透過一篇文獻^[1]來探討使用 NSAIDs 在慢性腎衰竭患者中的安全性。

NSAIDs 作用機轉

NSAIDs 透過抑制 cyclooxygenase(COX) enzyme 來達到解熱鎮痛和抗發炎的效果。COX enzyme 透過細胞膜釋放的 arachidonic acid 轉化成各種 eicosanoids，如 thromboxane 或 prostaglandins 等等。COX enzyme 有兩種同工型，分別為 COX-1 和 COX-2；COX-1 主要存在於各種組織當中，並維持許多基本生理功能，包括維持腎臟血流灌注、調節血小板凝集和保護胃黏膜等^[4]；COX-2 的表現則受到生長因子、細胞因子等影響，並且會在發炎反應中上調節^[5]。

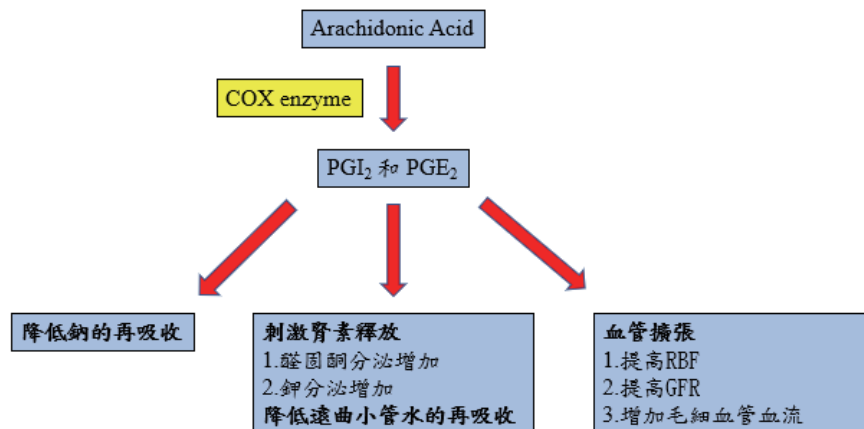
COX-2 在 effective circulating volume (ECV) 和 glomerular filtration rate(GFR) 下降的情況中，主要負責增加 prostaglandins 的生成，且 COX-2 會因為 circulating angiotensin II 和血管體積收縮而導致自身的上調節，來達成局部適應效果^[6~9]；因此，COX-2 在腎臟保護中扮演關鍵角色^{[5][10]}。

Prostaglandins 與腎臟之間的關係

前面有提到 COX enzyme 會將 arachidonic acid 轉化成各種 eicosanoids，而在腎臟中主要 eicosanoids 表現成 prostaglandin I₂ (PGI₂), prostaglandin E₂(PGE₂), thromboxane A₂(TXA₂), and prostaglandin F₂α (PGF₂α)；其中在調節 renal blood flow(RBF) 和 GFR 時 prostaglandins 發揮著重要功能 (各別主要功能見表一)，如透過擴張血管維持 RBF、GFR 和周邊毛細血管灌注^{[11][12]}，還可以利用抑制鈉的再吸收和 antidiuretic hormone (ADH)，影響腎臟對鈉、水和鉀的處理 (見圖一)^{[11][12]}，或是對腎素的刺激促進醛固酮合成和鉀分泌^{[11][12]}。



圖一、Prostaglandins 和腎臟



表一、Prostaglandins 和腎臟

Eicosanoids	位置	作用機轉	在腎臟中的效果
PGI ₂ /PGE ₂	腎絲球旁細胞	活化 renin-angiotensin-aldosterone system(RAAS)	近曲小管保留鈉和水 遠曲小管透過醛固酮作用，保留鈉和鉀
	內皮層髓質	擴張小動脈	增加腎絲球灌注
	亨利氏環	抑制 cyclic adenosine monophosphate(cAMP) 合成	抑制 ADH 和增強利尿作用
	腎絲球	減少鈉的跨細胞運輸	增加鈉排泄，降低髓質濃度梯度
TXA ₂	腎絲球	減弱因 angiotensin II, endothelin, ADH, 血小板活化因子造成的足細胞收縮和小動脈收縮	保留腎絲球表面積和 GFR
PGF _{2α}	髓質間質細胞和腎小管細胞	足細胞收縮和血管收縮	減少 RBF、腎絲球過濾量和灌注壓
		調節水的再吸收和鈉的跨細胞運輸	適應性鈉和水處理

NSAIDs 與腎臟之間的關係

在醫學界中，NSAIDs 被認為對慢性腎衰竭患者是有害的，目前臨床上也建議 GFR > 30 mL/min/1.73m² 的慢性腎衰竭患者避免長期使用 NSAIDs，而 GFR < 30 mL/min/1.73m² 的慢性腎衰竭患者則應避免使用 NSAIDs^[13-15]。以下將會討論使用 NSAIDs 易發生的腎臟方面不良反應 (見表二)^[16] 以及臨床腎病綜合症相關風險。



表二、常見 NSAIDs 腎臟方面不良反應

高血鉀症 ± 代謝性酸中毒	低血鈉症	高血壓惡化
急性間質性腎炎	急性或慢性乳頭狀壞死	慢性腎衰竭惡化
急性腎損傷	血流動力學和急性腎小管損傷	
血容量過多和鈉親和力	導致水腫、充血性心衰竭、抗利尿	
腎病綜合症	膜性腎臟病、微小病變	

急性腎損傷

急性腎損傷是服用 NSAIDs 最主要的相關不良反應，主因為血流動力學所導致的 GFR 下降或缺血性腎小管損傷。在 effective circulating volume (ECV) 降低的情況下，angiotensin II 和內皮素會降低 GFR 和腎絲球後毛細血管灌注，會增加缺血性腎小管損傷的風險；充血性心衰竭、腎病症候群、肝硬化會導致真實容積減少和 ECV 降低，最終也會增加急性腎損傷的風險^{[17][18]}。

部分藥物如 RAAS 抑制劑、利尿劑和鈣調磷酸酶抑制劑 (calcineurin inhibitor; CNI) 等，若和 NSAIDs 使用可能會有藥物交互作用，有可能增加急性腎損傷的風險。^[19-23]

在觀念上，高齡者不論是否患有慢性腎衰竭，發生 NSAIDs 相關的急性腎損傷風險似乎較高，有一項針對高齡者的大型研究中，結果顯示在 baseline GFR 較低的情況下，急性腎損傷的風險有較高的趨勢^[24]；另一項研究比較使用 NSAIDs 的中度腎衰竭高齡患者和沒有慢性腎衰竭的高齡者，結果顯示兩者風險相似，但 NSAIDs 會顯著增加患有慢性腎衰竭者罹患急性腎損傷的風險。^[25]

血容量過多和高血壓

NSAIDs 透過抑制 prostaglandins 來使排泄鈉和水的效果下降，造成鈉水滯留，最終導致水腫的產生，水腫則會惡化充血性心衰竭和高血壓。^[26]

低血鈉症

NSAIDs 因為抑制了 prostaglandins，使得 ADH 無法被有效利用，而後導致了鈉水滯留；且抑制 prostaglandins 也會讓髓質間質濃度梯度升高，增加了游離水的吸收，這兩種機制都會導致低血鈉症的產生。^[27]

高血鉀症

腎臟中的鉀透過 prostaglandins 讓腎素促使醛固酮驅動遠端小管的鉀排泄，而 prostaglandins 的抑制會導致醛固酮減少，最終使鉀分泌功能受損。

慢性腎衰竭

使用 NSAIDs 可能惡化慢性腎衰竭一直是最讓人擔憂的事情，有一項前瞻性觀察性研究收錄了 10184 名 GFR > 60 mL/min/1.73m² 的 65 歲以上受試者，結果表示與不使用



NSAIDs 的受試者相比，使用 NSAIDs 的受試者慢性腎衰竭惡化的風險雖小但顯著^[28]。又有一項為期 3 年的大型隨機試驗比較了 24000 多患有早期或沒有慢性腎衰竭的關節炎受試者使用 celecoxib, naproxen, ibuprofen，結果表示使用三種藥物的 GFR 慢性或急性下降的發生率較低。還有一項試驗為 2000 名使用 ibuprofen 和 4000 名使用 Acetaminophen 的受試者，年齡 65 歲以上且患有冠狀動脈疾病，但不是潛在的慢性腎衰竭患者，用來探討 ibuprofen 是否會使腎臟疾病惡化，結果顯示 ibuprofen 並不會造成中度以下慢性腎衰竭惡化。^[29]

建議

由於對於晚期或末期慢性腎衰竭患者使用 NSAIDs 造成腎毒性的數據不完整，文獻建議在某些情況下對慢性腎衰竭患者須謹慎使用 NSAIDs(見表三)。最主要是避免有風險的慢性腎衰竭患者引發潛在的危及生命的併發症，如急性腎損傷、高血鉀症或高血容量等。因此，在開始 NSAIDs 治療前，應考量可能的不良反應、高血壓惡化以及慢性腎衰竭的惡化。

表三、慢性腎衰竭各階段及考量其腎毒性之用藥建議

腎毒性	Stage 1~2	Stage 3	Stage 4	Stage 5，未移植
急性腎損傷	低風險	低風險 長者可能增加風險	中度以上風險	高風險
	使用 RAAS 抑制劑或利尿劑者風險高於一般人			
高血鉀症	低風險	中度風險		高風險
低血鈉症	低風險 糖尿病患者可能增加風險		可能增加風險	
高血容量	低風險	中度風險		高風險
高血壓	可能增加風險	輕微增加風險	中度風險	高風險
慢性腎衰竭 惡化	未增加風險	中度風險		中度以上風險
證據力強度	強到中	中	弱	弱
建議	可以短期或長期 使用，但須密切監 測腎毒性和風險	可以短期並低劑量使用 有高血鉀症風險者應避免使用		應避免使用

院內目前 NSAIDs 口服品項有：acemetacin 90mg/cap (ACEO Retard®) 痛立安長效膠囊、diclofenac 25mg/tab (Deflam-K F.C®) 驅炎寧膜衣錠、meloxicam 7.5mg/tab (Mobic®) 骨敏捷錠、naproxen 250 mg/tab (Naproxen®) 拿撲樓炎錠、sulindac 200mg/tab (Jolindac®) 舒止炎錠、celecoxib 200mg/cap (Celebrex®) 希樂葆膠囊；針對腎功能不全患者建議劑量，根據 UpToDate® 以及文獻建議製成下表 (見表四)。

腎衰竭 Stage 3 和 Stage 4 患者在短期使用上，使用任何一種 NSAIDs 都是可以的，



惟須注意必須降低劑量給予，並且密切監測腎功能和是否有腎損傷發生。而腎衰竭 Stage 5 者則不建議使用 NSAIDs，而改使用 acetaminophen 或是 opioid analgesics 等較不影響腎功能藥物。

表四、院內 NSAIDs 品項以及建議劑量 (eGFR 單位為 mL/min/1.73 m²)

院內 NSAIDs	eGFR > 60	30 < eGFR < 60	eGFR < 30
Acemetacin 90mg/cap	以一般成人劑量給予	降低劑量給予，若有增加急性腎損傷風險者，則不建議使用	不建議使用
Diclofenac 25mg/tab			
Meloxicam 7.5mg/tab			
Naproxen 250mg/tab			
Sulindac 200mg/tab	以一般成人劑量給予	降低劑量給予，並持續監測腎功能	不建議使用
Celecoxib 200mg/cap			

結論

NSAIDs 的使用和不良腎臟結局相關，必須利弊權衡其風險以及對疼痛控制的益處。風險評估須基於患者慢性腎衰竭分期、年齡、合併症、藥物的使用等，且因人而異。雖然 NSAIDs 從以前就被認為避免使用於慢性腎衰竭患者，但在選擇適合的患者後，可以考慮將 NSAIDs 用於輕度到中度慢性腎衰竭患者。

參考文獻

- 1.Megan Baker, Mark A Perazella, NSAIDs in CKD: Are They Safe? Am J Kidney Dis. 2020 Oct;76(4):546-557. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.03.023. Epub 2020 May 30.
- 2.Koncicki HM, Unruh M, Schell JO. Pain management in CKD: a guide for nephrology providers. Am J Kidney Dis. 2017;69:451-460.
- 3.By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2019;67:674-694.
- 4.Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, et al. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis:what does the literature say? Drugs Aging. 2019;36:15-24.
- 5.Eras J, Perazella MA. NSAIDs and the kidney revisited: are selective cyclooxygenase-2 inhibitors safe? Am J Med Sci.2001;321:181-190.
- 6.Ferreri NR, Escalante BA, Zhao Y, An SJ, McGiff JC. Angiotensin II induces TNF production by the thick ascending limb:functional implications. Am J Physiol. 1998;274:F148-F155.
- 7.Ferreri NR, An SJ, McGiff JC. Cyclooxygenase-2 expression and function in the medullary thick ascending limb. Am J Physiol. 1999;277:F360-F368.



- 8.Ohnaka K, Numaguchi K, Yamakawa T, Inagami T. Induction of cyclooxygenase-2 by angiotensin II in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Hypertension*. 2000;35:68-75.
- 9.Kester M, Coroneos E, Thomas PJ, Dunn MJ. Endothelin stimulates prostaglandin endoperoxide synthase-2 mRNA expression and protein synthesis through a tyrosine kinase-signaling pathway in rat mesangial cells. *J Biol Chem*. 1994;269:22574-22580.
- 10.Gambaro G, Perazella MA. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. *J Intern Med*. 2003;253:643-652.
- 11.Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1984;310:563-572.
- 12.Smith WL. Prostanoid biosynthesis and mechanisms of action.*Am J Physiol*. 1992;263:F181-F191.
- 13.Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150.
- 14.Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*.2014;63:713-735.
- 15.Launay-Vacher V, Karie S, Fau J-B, Izzedine H, Deray G.Treatment of pain in patients with renal insufficiency: the World Health Organization three-step ladder adapted. *J Pain*. 2005;6:137-148.
- 16.Bennett WM, DeBroe ME. Analgesic nephropathy—a preventable renal disease. *N Engl J Med*. 1989;320:1269-1271.
- 17.Lipman GS, Shea K, Christensen M, et al. Ibuprofen versus placebo effect on acute kidney injury in ultramarathons: a randomised controlled trial. *Emerg Med J*.2017;34:637-642.
- 18.Blackshear JL, Davidman M, Stillman MT. Identification of risk for renal insufficiency from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med*. 1983;143:1130-1134.
- 19.Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin—angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2015;88:396-403.
- 20.Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal antiinflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ*. 2013;346:e8525.
- 21.Cheng HF, Wang JL, Zhang MZ, et al. Angiotensin II attenuates renal cortical cyclooxygenase-2 expression. *J Clin Invest*.1999;103:953-961.
- 22.Chiasson JM, Fominaya CE, Gebregziabher M, Taber DJ. Long-term assessment of NSAID prescriptions and potential nephrotoxicity risk in adult kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2019;103:2675-2681



- 23.Delzer LM, Golightly LK, Kiser TH, Biggins SW, Lewis VJ, Kim II.Calcineurin inhibitor and nonsteroidal anti-inflammatory drug interaction: implications of changes in renal function associated with concurrent use. J Clin Pharmacol. 2018;58:1443-1451.
- 24.Nash DM, Markle-Reid M, Brimble KS, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and risk of acute kidney injury and hyperkalemia in older adults: a population-based study. Nephrol Dial Transplant. 2019;34:1145-1154.
- 25.Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. Am J Epidemiol. 2000;151(5):488-496.
- 26.Sriperumbuduri S, Hiremath S. The case for cautious consumption: NSAIDs in chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2019;28:163-170.
- 27.Perazella MA. COX-2 selective inhibitors: analysis of the renal effects. Expert Opin Drug Saf. 2002;1:53-64.
- 28.Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, et al. NSAID use and progression of chronic kidney disease. Am J Med. 2007;120:280.e1-e7.
- 29.Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. N Engl J Med. 2016;375:2519-2529.



含釧（gadolinium）類顯影劑在 CKD 病患的使用評估

鄭凱升 藥師 撰稿

前言

核磁共振造影（Magnetic Resonance Imaging, MRI）是當代放射診斷醫學中，非常重大的一項突破，其中第一台臨床應用之 MRI 掃描儀在 1980 年代初期上市，並且在隨後的幾十年中獲取了持續的進展，使得 MRI 技術在現今的醫學診斷方法中取得到了廣泛的應用，以及屹立不搖的地位。近年來 MRI 掃描儀在放射診斷醫學中，是實際應用於臨床診斷上的一項重要影像工具，由於此技術可得到高解析度的掃描影像，同時也是避免人體傷害的檢查方式，因此早已成為各醫療院所必須具備的設備之一。臨床檢查用之 MRI 掃描儀當中有一含有各式線圈的磁鐵，在磁鐵中央有可以容納受檢測患者身體的空間，運用物理學中的超導體原理來產生高強度磁場，如此將人體置於高強度的均勻磁場環境下，再利用無線電波可以激發體內氫原子的狀態，基於此能力氫原子改變它們的能量狀態後，暴露於施加的射頻波強磁場，使其產生共振訊號，經電腦運算過後最終可以得到有效的人體影像。

依照 MRI 的原理及操作技術特性，它比較善於探測及分辨出組織的特性，舉例來說：對於辨識出血管、腫瘤、軟組織與肌肉、韌帶、骨骼間的差異有不斐的助益，尤其是在做腦部及脊髓檢測時，效果更為顯著。不過相對而言，MRI 檢查對於裝有心律調節器（pacemaker）或是本身具有幽閉恐懼症（claustrophobia）的患者來說，在過往被認定為比較不適合的放射診斷方式，但近來有些許研究認為在具備妥當的保護措施下，可以允許此類病患進行核磁共振檢查，因此在做檢測時，應注意並且審慎評估病患本身的情形，再考慮是否進行 MRI 掃描。

顯影劑介紹

在進行核磁共振造影時，有不少情況下會用到顯影劑，因為顯影劑可以增進檢查的影像，協助醫師診斷。MRI 用之顯影劑，經常是藉由靜脈注射的方式，來改善核磁共振造影的影像。而目前最常用於 MRI 檢查中的顯影劑，是以含釧（gadolinium, Gd）顯影劑為主，此種顯影劑在注入靜脈之後，注射部位產生涼感為常見現象。另外，經研究發現此類顯影劑在正常人體內較少產生嚴重過敏反應，除了極少數患者對於含釧（Gd）顯影劑過敏，才會出現蕁麻疹或是眼睛發癢等現象。不過目前有部分研究顯示，此類之過敏反應可能是由部分釧（Gd）顯影劑（如：Gadavist、Eovist 等）中之賦形劑 trometamol 所



引起，且以上現象皆可以抗組織胺或類固醇藥物得到控制，因此無須過度擔心。

使用含釔（Gd）顯影劑的主要目的，是因為釔（Gd）存在於體內時，會改變鄰近水分子的磁性，從而改變組織的訊號強度，因此用於磁共振造影檢查，但是由於游離釔離子（Gd³⁺）對組織毒性極大，為了盡量降低在人體內的毒害，作為顯影劑時，Gd³⁺ 通常會與螯合物做結合，形成毒性較低的複合物。含釔（Gd）顯影劑目前主要可以依照化學結構分為兩大類，分別為線性（linear）結構之含釔（Gd）顯影劑以及巨環（macrocylic）結構之含釔（Gd）顯影劑。

近期有些許證據顯示，使用含釔（Gd）類成分之顯影劑後，釔（Gd）容易蓄積於腦部、骨頭或皮膚等身體組織，其中以線性（linear）結構之含釔（Gd）顯影劑較為嚴重，因為巨環（macrocylic）結構之含釔（Gd）顯影劑相較於線性較穩定，比較不易釋放出 gadolinium，進而導致積蓄於腦部的情況增加。

雖然目前仍不知其可能造成的後果，但歐盟之 EMA CHMP（European Medicines Agency’ s Committee for Medicinal Products for Human Use）經評估後，於 2017 年 7 月 21 日已經決議率先限縮部分之線性（linear）結構含釔（Gd）顯影劑。儘管歐盟決定停用部分線性（linear）結構之含釔（Gd）顯影劑，但美國 FDA（Food and Drug Administration）經審議過後，評估由於現階段無確切證據顯示 gadolinium 蓄積於腦部會造成直接人體危害，故暫且不需限縮該類藥品之使用，僅於 2017 年 12 月 19 日發布指令，含釔（Gd）類顯影劑之製造商在其產品標籤上必須增加警語，告知醫療院所及影像醫學檢查機構在 MRI 掃描過後，患者體內有蓄積 gadolinium 成分的可能性存在，需多加留意患者後續情形。

藥物動力學

含釔（Gd）顯影劑的主要給藥途徑為靜脈注射，注入受檢查患者體內後，不會跟血液中的白蛋白（albumin）結合，而是分布在全身的細胞外液中，並且理論上不會穿過正常的血腦障（blood-brain barrier），因此比較不容易分布至乳汁當中，但有機會通過胎盤，進入胎兒體內。排除途徑則主要以原型從尿液中排出體外，因此可以判定含釔（Gd）顯影劑是以腎排除為主，若受檢測者為腎功能不良者，臨床上容易出現較多的不良反應。

在 2000 年，Cowper 等人 描述了關於 15 名血液透析患者皮膚出現廣泛性增厚以及硬化的現象，這種新的皮膚異常起初被稱作是腎源性纖維化皮膚病（Nephrogenic Fibrosing Dermopathy, NFD），而後在發現其他器官包括心臟、肺、胃腸道、中樞神經系統、腎臟、骨骼肌、橫膈膜等亦可能受牽連後，該疾病才更名為系統性腎臟纖維化病變（Nephrogenic Systemic Fibrosis, NSF）。



有鑑於此，美國 FDA 進行審議後發布關於含釷（Gd）顯影劑的安全警訊，其中提到對於第三期至末期慢性腎臟病患者在接受含釷（Gd）顯影劑時，有發生系統性腎臟纖維化病變（Nephrogenic Systemic Fibrosis, NSF）的機會。FDA 文件中提醒醫師使用含釷（Gd）顯影劑時，應先評估患者腎功能狀況，若有急性腎損傷（Acute Kidney Injury, AKI）或是嚴重之慢性腎臟疾病（Chronic Kidney Disease, CKD），應該要盡量避免使用含釷（Gd）顯影劑，假設以上舉例之患者仍須接受含釷（Gd）顯影劑，則建議做完檢查後盡速安排血液透析，避免 gadolinium 沉積在體內，並且將 NSF 發生風險降至最低，確保病患之用藥安全。

臨床研究說明

FDA 就 NSF 與含釷（Gd）顯影劑的關聯發出警告後，NSF 的發生率已大幅降低，這樣的現象可能是由於對高危險患者採取了限制性政策。然而，這很難確定每一種對觀察到的 NSF 病例減少的相對貢獻。目前許多評估具有高結合親和力的含釷（Gd）顯影劑 NSF 風險研究表明，在第四至末期 CKD 或透析患者中基本上沒有病例。儘管對大量患者進行了集體評估，但由於患有末期 CKD 或接受透析，並同時使用含釷（Gd）顯影劑的患者數量有限（這很重要，因為約 90% 的 NSF 患者屬於此類患者），因此降低發病率估計的精確度。

此外，這些研究中的大多數患者僅接受了 1 至 2 次和建議劑量含釷（Gd）顯影劑的暴露。因此，這些研究中關於 NSF 風險不存在的任何結論都不能擴展到需要多次 GBCA 暴露或接受高於建議劑量的患者。許多這類研究的另一個限制是 NSF 檢測是基於患者自我評估或電子病歷審查，儘管這些方法有辦法檢測到嚴重 NSF 病例，但可能會遺漏更多有情況較輕微的 NSF。

即便如此，研究數據多數仍支持以下結論，即在這些研究中，在第四至末期 CKD 患者和透析患者中，建議條件（劑量和頻率）下使用具有高結合親和力的含釷（Gd）顯影劑後，NSF 的風險極低。利用這些臨床報告，NSF 的實驗研究比較了線性（低結合親和力）與巨環（高結合親和力）含釷（Gd）顯影劑，發現使用後皮膚中可檢測到 Gd³⁺ 並且兩種類型的纖維化標誌物都增加，進而發現這類情形多發生在線性含釷（Gd）顯影劑和 GFR 低下並存的情況。根據這些報告和其他觀察結果，美國放射學會（American College of Radiology）將含釷（Gd）顯影劑分為 3 組，由含釷（Gd）顯影劑與 NSF 關係分類（表二）。第一類藥物與報告的 NSF 病例數最相關，而第二類藥物與 NSF 的無混淆病例較少相關。這種分類與測量不同含釷（Gd）顯影劑的結合強度相關。



表二：含釷（Gd）顯影劑與 NSF 關係分類

第一類：與最多 NSF 案例相關	
Gadodiamide (Omniscan, GE Healthcare)	線性（linear）
Gadopentetate dimeglumine (Magnevist, Bayer HealthCare Pharmaceuticals)	線性（linear）
Gadoversetamide (OpiMARK, Guerbet)	線性（linear）
第二類：與少數 NSF 案例相關	
Gadobenate dimeglumine (MultiHance, Bracco Diagnostics)	線性（linear）
Gadobutrol (Gadavist, Bayer HealthCare Pharmaceuticals; Gadovist in many countries)	巨環（macrocyclic）
Gadoteric acid (Dotarem, Guerbet; Clariscan, GE Healthcare)	巨環（macrocyclic）
Gadoteridol (ProHance, Bracco Diagnostics)	巨環（macrocyclic）
第三類：與 NSF 風險相關的數據仍然有限	
Gadoxetate disodium (Eovist, Bayer HealthCare Pharmaceuticals; Primovist in many countries)	線性（linear）

儘管多數臨床研究認為第二類顯影劑與 NSF 關聯性極低，但仍然有一些關於暴露第二類含釷（Gd）顯影劑後出現 NSF 的案例。含釷（Gd）顯影劑製造商之一拜耳（Bayer）曾發表了一篇研究報告，其中包含 2006 年至 2016 年期間旗下藥物警戒部門收到的所有據稱病例。這 563 份 NSF 個案，為 gadopentetate（第一類含釷顯影劑）曾被使用的案例，而這些報告當中包含 16 例，曾同時給予了第二類含釷（Gd）顯影劑。研究報告中，施用 gadopentetate 後至出現 NSF 症狀的時間從 3 個月到 9 年不等，而自接受第二類含釷（Gd）顯影劑到出現 NSF 症狀的時間則為小於 1 到 11 個月不等。因為 NSF 通常在含釷（Gd）顯影劑暴露後幾個月內出現，因此這些觀察結果判定與第二類含釷（Gd）顯影劑有關的可能性。另有 5 名患者接受了 gadobutrol（第二類含釷顯影劑）作為唯一的含釷（Gd）顯影劑，而其中有 3 名患者被確定為符合或診斷為 NSF。該報告提供了 gadobutrol 可能與 NSF 相關的證據，時間關聯亦表明第二類含釷（Gd）顯影劑有可能導致 NSF，儘管這些病例有部分也曾施打過第一類含釷（Gd）顯影劑。

Kanda 等學者首次在 2014 年發現，GFR（glomerular filtration rate）正常且有多次含釷（Gd）顯影劑暴露史的患者，齒狀核和大腦蒼白球區的未增強 T1 加權 MR 圖像上容易出現高信號強度。對於這些接受多次含釷（Gd）顯影劑增強研究的患者，屍檢報告中顯示，齒狀核和大腦蒼白球區中的 Gd3+ 濃度明顯提高，可以推斷未增強的 T1 信號強度與 Gd3+ 濃度呈現正相關。研究顯示，與巨環含釷（Gd）顯影劑相比，未增強的 T1 信號在使用線性含釷（Gd）顯影劑後比較強，但若是重複注射巨環含釷（Gd）顯影



劑也可能導致信號增強。雖然該研究中大多數 Gd3+ 腦沉積患者 GFR 正常，且回報在含釷（Gd）顯影劑給藥後出現高強度未增強的 T1 信號，然而腎清除率低下的患者對 Gd3+ 腦沉積的隱憂更大，類似於 NSF 發生的情形，因為在比較血液透析患者與 GFR 正常個案的少數研究數據中，血液透析患者給予線性含釷（Gd）顯影劑後，T1 信號增強的頻率和強度明顯更高。

不過目前，儘管實驗研究已證實釷（Gd）對體外培養的人類神經元具有毒性，Gd3+ 腦部沉積並沒有任何臨床相關的不良反應或組織病理學異常。儘管如此，在 2017 年 FDA 仍發表聲明要求標註所有含釷（Gd）顯影劑都可能導致長期 Gd3+ 腦沉積。針對這些發現，英國藥品和保健品監管局（UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency）建議暫停使用線性顯影劑 gadodiamide 和 gadopentetate 的許可。除了這些建議之外，由於迄今為止對第四至末期 CKD 患者和血液透析患者腦沉積第二類含釷（Gd）顯影劑的影響僅進行最低限度的評估，因此在這些患者中應更加謹慎評估任何不良神經影響的可能性，假設仍須用含釷（Gd）顯影劑做檢查，則首選巨環製劑。

結語

自 2006 年觀察到含釷（Gd）顯影劑與 NSF 的關聯性以來，已廣泛討論了對於 GFR 嚴重低下的患者應如何安全使用。對於第四至末期 CKD 和血液透析患者或 AKI 患者所實施的限制性政策，也有助於 NSF 發生的病例數顯著下降。然而，當增強型 MR 檢查是最好的診斷選擇時，這些政策可能會阻止患者的診斷效益。最近的臨床和實驗研究顯示，第二類含釷（Gd）顯影劑在 GFR 嚴重低下的患者中引起 NSF 的風險極低，因此如果有 MRI 檢查需要時，且經過審慎評估，則應向這類患者給藥。儘管有這些研究觀察結果，許多腎臟疾病專家仍然擔心，GFR 嚴重低下的患者使用含釷（Gd）顯影劑的安全性。由於近來發現釷腦沉積的案例以及暴露可能導致全身性疾病（稱為釷沉積病）的可能性，因此含釷（Gd）顯影劑在 GFR 低下的患者中的安全性應進一步評估，若無法以其他方式來取代含釷（Gd）顯影劑的給予，則建議使用第二類含釷（Gd）顯影劑中的巨環類顯影劑，如院內目前所具備之品項：gadoteric acid（Dotarem）。

參考文獻

1. Grover, V. P., Tognarelli, J. M., Crossey, M. M., et al. Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2015; 5(3), 246—255.
2. Korutz, A. W., Obajuluwa, A., Lester, M. S., et al. Pacemakers in MRI for the Neuroradiologist. *American Journal of Neuroradiology*. 2017; 38(12), 2222—2230.



- 3.Lukawska J, Mandaliya D, Chan AWE, et al. Anaphylaxis to trometamol excipient in gadolinium-based contrast agents for clinical imaging. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Mar;7(3):1086-1087.
- 4.Granata, V., Cascella, M., Fusco, R., et al. Immediate adverse reactions to GADOLINIUM-BASED MR Contrast media: A retrospective analysis ON 10,608 examinations. *BioMed Research International.* 2016; 1—6.
- 5.European Medicines Agency: EMA/625317/2017 - EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans, https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/gadolinium-article-31-referral-emas-final-opinion-confirms-restrictions-use-linear-gadolinium-agents_en.pdf, August 2021
- 6.U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns that gadolinium-based contrast agents (GBCAs) are retained in the body; requires new class warnings. 2017; <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-gadolinium-based-contrast-agents-gbcas-are-retained-body>, August 2021
- 7.Cowper, S. E., Robin, H. S., Steinberg, S. M., et al. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *The Lancet.* 2000; 356(9234), 1000—1001.
- 8.FDA Drug Safety Communication: New Warnings for Using Gadolinium-based Contrast Agents in Patients with Kidney Dysfunction. Accessed August, 2021. <https://wayback.archiveit.org/7993/20170112031841/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm223966.htm>.
- 9.Pietsch, H., Lengsfeld, P., Steger-Hartmann, T., et al. Impact of renal impairment on long-term retention of gadolinium in the rodent skin following the administration of gadolinium-based contrast agents. *Investigative Radiology.* 2009; 44(4), 226—233.
- 10.Endrikat, J., Dohanish, S., Schleyer, N., et al. 10 years of Nephrogenic Systemic Fibrosis. *Investigative Radiology.* 2018; 53(9), 541—550.
- 11.Kanda, T., Osawa, M., Oba, H., et al. High signal intensity in Dentate Nucleus on unenhanced T1-WEIGHTED MR Images: Association with linear Versus MACROCYCLIC Gadolinium Chelate Administration. *Radiology.* 2015; 275(3), 803—809.

